

В.Е. Новиков, О.С. Левченкова

Смоленский государственный медицинский университет,
Смоленск, Российская Федерация

Возможности фармакологической регуляции HIF для коррекции опосредованных ими патологических состояний в клинической практике

Проведен анализ экспериментальных и клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств, основной мишенью действия которых является гипоксией индуцированный фактор (HIF). Ингибиторы HIF продолжают широко исследоваться с целью их внедрения в клиническую практику, прежде всего в лечение раковых опухолей, например, ингибитор HIF-2 α белзутифан, разрешенный к применению при опухолях, ассоциированных с болезнью фон Гиппеля–Линдау (VHL). Применение индукторов транскрипционного фактора HIF инициирует прекондиционирование, что может быть востребовано в случае острой предсказуемой ишемии миокарда или головного мозга (при операциях на сердце или сосудах). Продолжительное назначение некоторых из них, в частности ингибиторов пролилгидроксилазы, в лечении анемии при хронической болезни почек не может исключать активацию неангиогенеза, что сопряжено с риском проонкогенного действия, а также повышенный риск тромбозов и сердечно-сосудистых нарушений.

Ключевые слова: гипоксией индуцированный фактор (HIF), ингибиторы и индукторы HIF- α , раковые опухоли, ингибиторы пролилгидроксилазы, прекондиционирование, хроническая болезнь почек, анемия

Для цитирования: Новиков В.Е., Левченкова О.С. Возможности фармакологической регуляции HIF для коррекции опосредованных ими патологических состояний в клинической практике. *Вестник РАМН*. 2024;79(3):261–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17946>

261

Введение

В последние годы интерес исследователей сосредоточен на изучении гипоксией индуцированных факторов (HIF) транскрипции, реагирующих на снижение напряжения кислорода в крови и играющих ключевую роль в клеточной адаптации к гипоксии [1, 2]. За открытие механизмов, с помощью которых клетки определяют доступность кислорода (O_2), была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины в 2019 г. [3]. В настоящее время выделяют HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Все они димеризуются с HIF-1 β [2]. Наиболее изучена HIF-1 α , которая является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1. В условиях нормоксии происходит гидроксилирование 402/564 остатков пролина HIF-1 α в результате активности Fe^{2+} - и/или O_2 -зависимого фермента

пролилгидроксилазы (PHD1-3), являющегося молекулярным сенсором O_2 . В результате субъединица HIF-1 α через ряд стадий подвергается протеасомной деградации. При гипоксии HIF-1 α не гидроксилируется и остается стабильной. Субъединицы HIF-1 α и HIF-1 β объединяются. HIF-1 устремляется из цитоплазмы в ядро клетки, где связывается с определенными последовательностями ДНК, запуская экспрессию целого ряда генов, кодирующих белки, необходимые для адекватного снабжения кислородом тканей и энергетического метаболизма (рис. 1). Происходит повышение интенсивности синтеза ферментов гликолиза, экспрессии мембранных транспортеров глюкозы, генов эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), генов митохондрий, вовлеченных в использование энергии [1, 4]. Также HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене же-

V.E. Novikov, O.S. Levchenkova

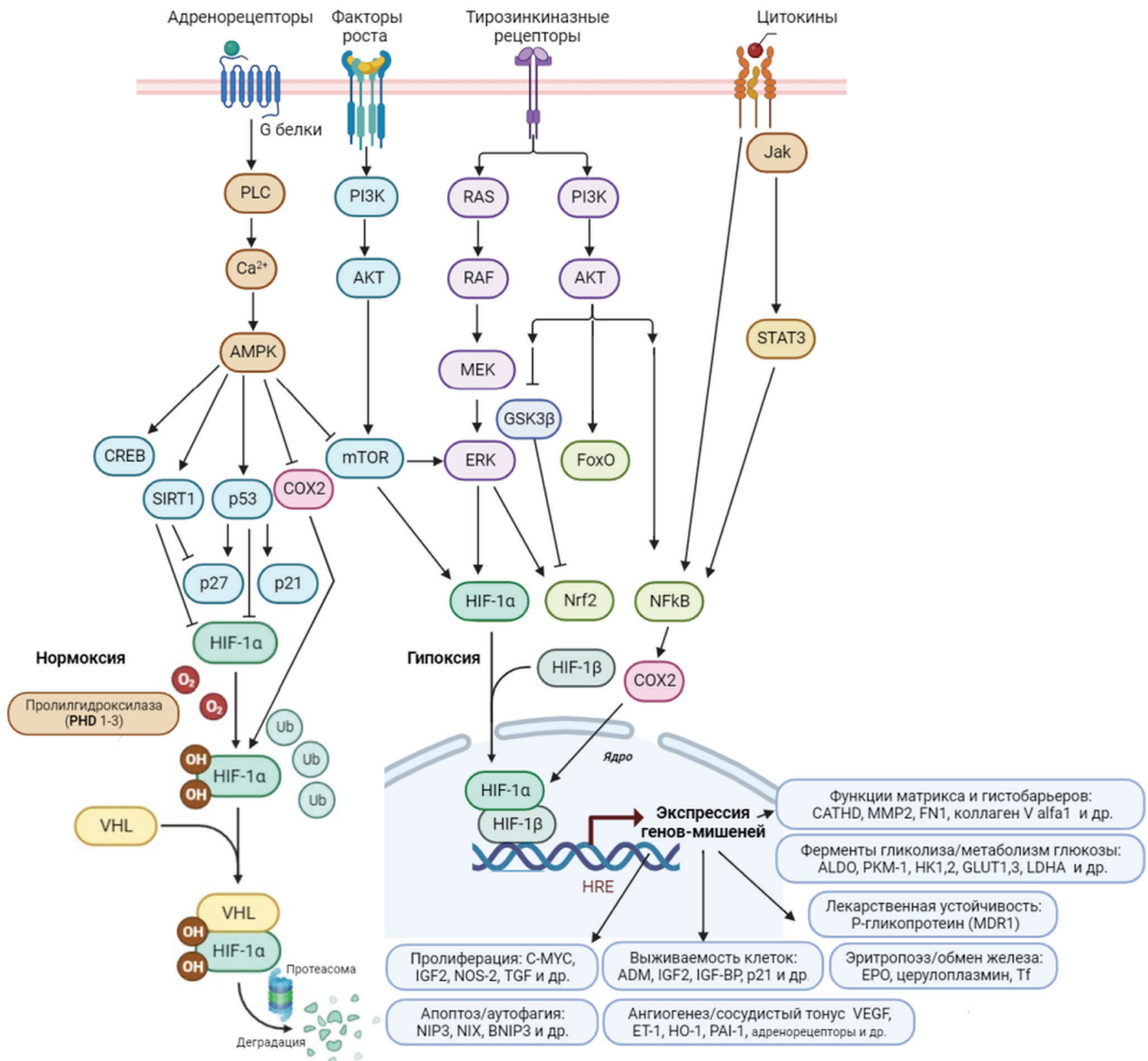
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Pharmacological Regulation Possibilities of HIF for It's Mediated Pathologies in Clinical Practice

The review is devoted to the experimental and clinical data analysis about the effectiveness and safety of drugs whose main target is the hypoxia-inducible factor HIF. The use of HIF inhibitors continues to be widely researched and is trying to enter practice in the treatment of cancers, such as the HIF-2 α inhibitor belzutifan, which is approved for treatment of cancers associated with von Hippel–Lindau disease (VHL). HIF stabilizers can initiate preconditioning and be used in acute predictable myocardial or cerebral ischemia (during cardiac or vascular surgery). Long-term administration of some of them, in particular prolyl hydroxylase inhibitors, in the treatment of renal anemia cannot exclude the activation of neoangiogenesis, which is associated with the risk of pro-oncogenic effect as well as an increased risk of thrombosis and cardiovascular events.

Keywords: hypoxia-inducible factor, HIF inhibitors and stabilizers, cancer, prolyl hydroxylase inhibitors, preconditioning, chronic kidney disease, anemia

For citation: Novikov VE, Levchenkova OS. Pharmacological Regulation Possibilities of HIF for It's Mediated Pathologies in Clinical Practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(3):261–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17946>



262

Рис. 1. Сигнальные пути, связанные с HIF, гены-мишени HIF-1

леза, регуляции сосудистого тонуса, ауто- и митофагии, клеточной пролиферации, апоптоза и др. HIF-2 часто действует однонаправленно с HIF-1. HIF-3, напротив, является антагонистом транскрипционной активности HIF-1α. HIF-3α продолжает деградировать в протеасомах при умеренной гипоксии, когда механизм гидроксирования HIF-1α уже подавлен [2].

Возможности фармакологической коррекции HIF-ассоциированных реакций в клинической практике довольно широки. В доклинических исследованиях ингибирование HIF-1 продемонстрировало значимое угнетающее влияние на рост опухоли. Продолжается изучение ингибиторов HIF в качестве противораковых средств. Гипоксия возникает в солидных опухолях в связи с резким возрастанием потребности в O₂ быстроделющихся клеток. Иммунные клетки подавляются гипоксией, в то время как клетки опухоли за счет метаболически ангиогенных перестроек «процветают». Опухоли с гипоксией быстрее приобретают резистентность к химиотерапии, для них более высок риск метастазирования и неблагоприятный прогноз. HIF являются внутренними маркерами опухолевой гипоксии, прогрессирования и метастазирования опухоли. Однако, несмотря на положительные результаты

доклинических исследований сотен ингибиторов HIF, первым клинически значимым в своем классе противоопухолевым препаратом стал ингибитор HIF-2α — белзутифан [5].

Находят клиническое применение и индукторы HIF. Так, возможность стабилизации HIF путем угнетения HIF пролилгидроксилазы также стало значимым клиническим достижением. Ингибиторы фермента могут имитировать действие гипоксии, что можно использовать для фармакологического preconditionирования [6]. Ингибиторы HIF пролилгидроксилазы — так называемые дустаты, например роксадустат, — находят свое место в лечении анемий при заболеваниях почек [7, 8]. Вместе с терапевтической эффективностью индукторов HIF следует внимательно оценивать их переносимость и безопасность, в том числе учитывать возможные отсроченные нежелательные реакции. Мишенью действия подобных препаратов является транскрипционный фактор, который запускает экспрессию большого количества генов.

Цель работы — оценка эффективности и безопасности ингибиторов и индукторов HIF на основе анализа результатов экспериментальных и клинических исследований.

Ингибиторы HIF- α -ассоциированных реакций

Гипоксия, являясь типовым патофизиологическим процессом, определяет развитие многих патологических состояний, включая внутриопухолевую гипоксию, существенно ухудшающую прогноз при раковых опухолях. Интенсивный ангиогенез в опухоли становится одной из причин их быстрого роста, метастазирования опухолевых клеток, что в итоге повышает смертность пациентов [9, 10].

В адаптации раковых клеток к гипоксии ключевая роль отводится HIF-1, его активации с усилением транскрипции нескольких проонкогенных генов, а также генов, опосредующих переключение с аэробного на анаэробный энергетический обмен [5]. Тесное взаимодействие между митохондриями и HIF-1 лежит в основе метаболических и функциональных изменений раковых клеток [11]. Влияние гипоксии на химиорезистентность объясняют гипоксическим микроокружением, связанным с геномной нестабильностью, мутагенезом. Так, гипоксия способствует размножению клеток, утративших свой апоптотический потенциал, в частности клеток с мутациями в гене-супрессоре опухоли p53, в проапоптотических белках семейства Bcl-2 [5]. Активация HIF-1 вызывает транскрипцию генов, способствующих эффлюксному выбросу лекарств из клеток опухолей, в частности, за счет Р-гликопротеина (Р-gp), кодируемого геном белка 1 с множественной лекарственной устойчивостью (MDR1). Ингибирование HIF-1 преодолевает химиорезистентность за счет снижения экспрессии MDR1/P-gp в раковых клетках [12]. Опухолевые клетки избирают гликолиз даже в нормоксической среде для интенсивной пролиферации, инвазии и метастазирования. При раке HIF-1 напрямую участвует в переходе раковых тканей от окислительного фосфорилирования (ОФ) к гликолизу — феномену, известному как эффект Варбурга [13, 14]. Сигнальные пути HIF-1 α и аденозин-5'-монофосфат (АМФ)-активируемой протеинкиназы (АМПК) являются основными регуляторами гликолиза и ОФ и имеют решающее значение для метаболического перепрограммирования в опухолевых клетках. Пути АМПК и HIF также могут модулировать экспрессию и функцию таких факторов транскрипции, как FoxO, NF- κ B, Nrf2 и p53, а также протеинкиназ и других факторов, включая mTOR, SIRT1 и др. [13]. Ингибирование гликолиза связано с деградацией HIF-1 α .

В условиях гипоксии HIF-1 α контролирует экспрессию нескольких проангиогенных генов, таких как VEGF, плацентоподобный фактор роста (PlGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиопоэтин (Ang)-1 и -2, EPO и инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2), которые участвуют в сложном процессе ангиогенеза [15]. VEGF-A считается основным белком, который способствует образованию новых сосудов посредством связывания его рецепторов, главным образом 2-го типа. Повышенная экспрессия VEGF в опухолевых клетках приводит к увеличенной васкуляризации и большей проницаемости сосудов. HIF-1 — основной регулятор VEGF. При опухолях новые аномальные сосуды помогают обеспечить их клетки достаточным количеством O₂ и питательных веществ, способствуя распространению. Новообразованные сосуды часто имеют разрушенные эндотелиальные соединения из-за отсутствия перититов и стабилизации гладкомышечных клеток, что приводит к возможной резистентности к лечению из-за сниженной доставки лекарств в опухоль [15].

Значимость ингибиторов HIF-1 α в патогенетической терапии раковых опухолей продолжает быть предметом активного изучения [16]. Многие современные лекарственные средства так называемой целенаправленной, или таргетной, терапии опосредованно через трансдукцию сигнала блокируют функции HIF-1 α фактора и/или оказывают антиангиогенное действие. Например, трастузумаб (антитело к рецептору эпидермального фактора роста 2-го типа) и гефитиниб (ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста), вортманнин (ингибитор PI3K), рапамицин (ингибитор FRAP/mTOR), сорафениб и сунитиниб (мультикиназные ингибиторы) [9]. Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — целекоксиб, как оказалось, обладает противоопухолевым действием за счет нарушения HIF-1 α . HIF-1 α способствует экспрессии ЦОГ-2 и ангиогенезу в том числе через простагландины E2 [17]. Показано, что интерлейкин 1 β (IL-1 β) играет важную роль в трансформации воспаления и рака при аденокарциноме легких через сигнальную трансдукцию в оси IL-1 β /NF- κ B/COX-2/HIF-1 α [12]. Поиск производных целекоксиба в качестве эффективных антипролиферативных препаратов продолжается [18].

В последние десятилетия ряд усилий был направлен на разработку средств для лечения злокачественных новообразований, нацеленных непосредственно на HIF. Потенциальное использование ингибиторов HIF нацелено как на подавление лекарственной резистентности опухолей, так и на синергизм в сочетании с химиотерапией, лучевой, таргетной и иммунной терапией. Укажем механизмы, с помощью которых можно влиять на синтез белка HIF-1 α , его стабильность, димеризацию, связывание с ДНК и взаимодействие с другими белками [12].

Снижение или подавление образования HIF-1 α

Выделяют ингибиторы образования HIF-1 α на этапе мРНК. Вещество под шифром EZN-2968, аминоксифлавон продемонстрировали определенную эффективность, но практически не используются [19]. Блокировать трансляцию HIF-1 α могут топотекан, вещество под шифром EZN-2208 и др. [17]. Угнетать образование HIF-1 α способны некоторые сердечные гликозиды (СГ), изучаются низкомолекулярные пролекарства в системе доставки СГ в опухолевые клетки с усиленным терапевтическим эффектом [20]. В качестве средства, подавляющего избыточную экспрессию HIF-1 α при злокачественных опухолях, рассматривается алкалоид опия с противокашлевым действием — носкапин. В совокупности с ингибирующим действием на микротрубочки клеток опухоли эффективность носкапина показана на экспериментальных моделях и клеточных культурах таких опухолей, как рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, кишечника, остеосаркома, глиобластома [21].

Изменение стабильности и усиление распада HIF-1 α

Ускорить протеасомную деградацию HIF-1 α могут ингибиторы белка теплового шока Hsp90 — гелданамицин, соединение KNK437, ганетеспиб, вориностат [12]. В частности, ганетеспиб подавляет рост опухолей при колоректальном раке, раке молочной железы и раке пищевода, проявляет синергизм при использовании с иммунотерапией меланомы [12]. Вориностат и другие ингибиторы гистонов/протеиндеацетилазы блокируют ядерную транслокацию HIF-1 α , подавляют транскрипционную активность и гены-мишени HIF-1, такие как эндотелин 1 (ET1), EPO, VEGF [11]. Ворино-

стат ацетирует связанный с ним шаперон Hsp90, который контролирует сворачивание его белка [15]. В настоящее время вориностат используется для лечения кожной T-клеточной лимфомы [11].

Связывание ДНК

Антрациклиновые антибиотики, одобренные для лечения онкологических больных, проявляют свою цитотоксическую активность посредством нескольких механизмов, среди которых ингибирование транскрипционной активности HIF-1, блокада его связывания с компонентами транскрипционного активного комплекса (HRE) [15]. Антрациклины — перспективные кандидаты для включения в терапию нейроэндокринных опухолей — феохромоцитомы и параганглиомы с метастазами. Антрациклины, особенно идарубин, подавляют передачу сигналов гипоксии, предотвращая связывание HIF-1 и HIF-2 с сайтами HRE на ДНК. Это приводит к снижению транскрипционной активации генов-мишеней HIF, включая EPO, EDN1, фосфолипазу 1 (PLA1), транспортер глюкозы 1 (GLUT1), лактатдегидрогеназу A (LDHA) и VEGFA, что ингибирует рост метастатической феохромоцитомы [22].

Для гипогликемического препарата метформина, одного из ингибиторов окислительного фосфорилирования согласно современным данным, характерно подавление транскрипции митохондриального ферментного комплекса I дыхательной цепи митохондрий и HIF-1α [12]. Липосомы доксорубин-метформин ингибируют HIF-1α и рост опухоли в мультирезистентных клетках рака молочной железы, что позволяет предположить, что эта комбинация может подавить резистентность к лечению, индуцированную HIF-1α [23].

При множественной миеломе используют ингибитор транскрипционной активности HIF-1α — бортезомиб. Он является ингибитором протеасом, что ведет к накоплению HIF-1α, который при этом становится транскрипционно неактивным. Различные транскрипционные факторы (ТФ) aberrантно экспрессируются в опухолях головного мозга и играют важную роль в прогрессировании глиом. Исследуется воздействие на ТФ, включая HIF-1/2, с помощью бортезомиба и плумбагина при глиомах [24]. Несмотря на то что HIF-1 играет центральную роль при глиобластоме, на сегодняшний день ни один специфичный ингибитор HIF-1 не одобрен к применению для этой группы пациентов [15].

Хотя использование HIF-1 в качестве мишени для фармакотерапии рака кажется рациональным подходом, из-за сложной сети его нижестоящих эффекторных генов разработка специфических ингибиторов HIF-1 с меньшим количеством побочных эффектов и большей специфичностью пока остается не до конца решенной проблемой [14]. Следует помнить, что применение ингибиторов HIF-1α в онкологии может оказывать неблагоприятное воздействие при сопутствующих ишемических состояниях [9].

Ингибирование HIF-2α, как и HIF-1α, рассматривают как привлекательную стратегию лечения такой злокачественной опухоли, как глиобластома, из-за установленной сверхэкспрессии HIF-2α в ее клетках, но не в клетках нормальной ткани, в отличие от HIF-1, экспрессируемой в обоих типах клеток. HIF-2 играет важную роль в развитии глиобластомы и других раковых опухолей в условиях гипоксии. При этом, например, ингибитор HIF-2 под шифром RT2385 не продемонстрировал противоопухолевую активность в исследовании фазы II у пациентов

с рецидивирующей глиобластомой, хотя показал эффект в фазе I у пациентов с почечно-клеточной карциномой. Исследуются другие ингибиторы HIF-2α для подавления прогрессирования глиобластомы [25]. Опухоли, вызванные дефицитом гена VHL, который участвует в деградации HIF-2α, являются кандидатами для таргетного ингибирования этого пути. Белзутифан — высокоспецифичный ингибитор HIF-2α, недавно получил одобрение FDA для лечения неметастатического почечно-клеточного рака, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и гемангиобластом центральной нервной системы у пациентов с болезнью фон Гиппеля–Линдау, несущих мутации VHL [25, 26]. В целом белзутифан, согласно последним работам, относительно хорошо переносится [27, 28], наиболее частыми предсказуемыми побочными эффектами являются анемия (до 90% пациентов) и утомляемость, долгосрочные данные о его безопасности пока недоступны.

Таким образом, пути регуляции HIF-1/2 сложны и содержат взаимосвязанные сигнальные каскады и перекрывающиеся механизмы (см. рис. 1). Разработка селективных ингибиторов HIF-1/2 является весьма сложной задачей, поэтому растущее число соединений, нацеленных на HIF-1/2, которые были разработаны и классифицированы на основе их ингибирующих механизмов, не появляются в клинической практике. Многие из синтезированных ингибиторов HIF-1/2 действуют на HIF-1α, или HIF-2α, или на оба фактора через прямые механизмы, в то время как многие другие соединения и одобренные препараты косвенно ингибируют активность HIF-1/2 за счет нарушения передачи сигналов между HIF-1/2 и другими сигнальными путями, такими как PI3K/AKT/mTOR, MAPK [29], или нижестоящими клеточными путями — анти-VEGF-терапия [15, 26]. К сожалению, появляются сведения, что гипоксические раковые клетки могут метаболически адаптироваться даже к ингибированию HIF-1, что приведет к развитию лекарственной устойчивости. Такая адаптация клеток опухоли в метаболизме глюкозы, эпигенетических механизмах, посттрансляционной модификации белков, пространственной реорганизации ферментов, сигнальных путей, таких как PI3K-AKT, AMPK и др., а также активации пути HIF-2 могут позволить опухоли пережить гипоксию, несмотря на терапию анти-HIF-1 [30].

Индукторы HIF-α-ассоциированных реакций

Поскольку стабилизация HIF-1 является эндогенным клеточным механизмом уменьшения повреждений, вызванных гипоксией, пред- и постгипоксическая стабилизация HIF-1 внешними средствами может усилить противоишемическую защиту органов, в частности головного мозга. Стабилизация HIF-1 на основе малых молекул, которые имитируют либо конкурируют с кофакторами пути деградации HIF-1, широко изучается [31, 32]. Так, к средствам, имитирующим гипоксию, можно отнести дефероксамин (ДФО) и соединения кобальта. Помимо этих небольших молекул обнаружены мРНК и другие соединения, которые стабилизируют HIF-1α [33]. Вместе с тем нейропротекция посредством стабилизации HIF-1α после ишемического инсульта до сих пор остается спорной темой из-за разнообразия генов, экспрессия которых индуцируется HIF и которые опосредуют как адаптивные, так и патологические процессы.

Один из способов стабилизации HIF — ингибирование пролилгидроксилаз (PHD). Ингибиторы PHD относятся либо к категории хелаторов железа и конкурентных ингибиторов, либо к категории аналогов 2-оксоглутарата (2-OG): DFO, дигидробензоат (DHB), CoCl_2 , диметилкоксалилглицин (DMOG) и др., и обеспечивают значительную нейропротекцию в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [34]. Поскольку прогрессирование ишемического повреждения головного мозга является многофакторным, каждый из генов, регулируемых HIF-1, влияет на различные клеточные процессы развития инфаркта в разные моменты времени. В большинстве случаев лечение средствами, имитирующими гипоксию, за несколько часов до или после индукции гипоксии обеспечивает защиту в эксперименте, но зависит от типа клеток и степени ишемического повреждения.

Одним из недостатков использования миметиков гипоксии является то, что некоторые другие ферменты используют Fe^{2+} и 2-OG в качестве кофактора или ко-субстрата, поэтому их применение может привести к нежелательному взаимодействию различных путей. В этом отношении необходимо больше внимания уделять внедрению новых препаратов, которые могут специфически ингибировать PHD или стабилизировать HIF-1 α посредством иных механизмов. Специфичность ингибиторов PHD может быть достигнута путем разработки молекул, которые могут связываться с активными центрами PHD [33]. Например, GSK360A представляет собой перорально активный ингибитор PHD, который уменьшает размер инфаркта миокарда у крыс и мышей. Использование GSK360A повышало уровни мРНК белка EPO и VEGF в плазме [33].

Ингибиторы HIF-1 пролилгидроксилаз стабилизируют HIF и увеличивают экспрессию генов, вовлеченных в противоишемическую защиту, в частности генов EPO и VEGF. Фармакологическое ингибирование HIF-пролилгидроксилаз теоретически может повысить эффективность терапии инсульта и инфаркта миокарда [31, 35]. Так, предварительное использование роксадустата увеличивало выживаемость стромальных клеток костного мозга и самих животных, а также улучшало восстановление неврологических функций у крыс, перенесших инсульт (левосторонняя перевязка средней мозговой артерии), что авторы связали с усилением аутофагии под действием роксадустата через сигнальный путь HIF-1 α /BNIP3 [36]. Действие роксадустата изучалось и на других экспериментальных моделях [37]. Подкожное введение роксадустата до ишемии (45 мин лигирование левой передней нисходящей коронарной артерии) с последующей реперфузией значительно уменьшало размер инфаркта и подавляло активность креатининкиназы плазмы, переключая метаболизм с аэробного на анаэробное дыхание [37].

Понимание процессов кислородзависимой регуляции эритропоэза и взаимосвязь между EPO, содержанием железа и хроническим воспалением послужили основанием для внедрения в клинику ингибиторов HIF пролилгидроксилаз для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [38]. Для ингибиторов HIF-PHD характерен пероральный путь введения, что на первый взгляд является преимуществом перед инъекционным введением препаратов эритропоэтина. Несмотря на то что данные клинических исследований свидетельствуют об их высокой эффективности по стимуляции эритропоэза у пациентов с ХБП, оценка безопасности их длительного использования остается ак-

туальной задачей [39], прежде всего из-за потенциального проангиогенного и проонкогенного действия ингибиторов HIF пролилгидроксилаз, риска сердечно-сосудистых осложнений, например возникновения и/или обострения сердечной недостаточности, и метаболических нарушений [32, 40].

Одним из первых низкомолекулярных ингибиторов пролилгидроксилазы HIF, используемых перорально (50 мг/доза) трижды в неделю для лечения анемии у пациентов с ХБП, находящихся на диализе, был внедрен роксадустат [41]. Препарат обратимо связывается и ингибирует ферменты HIF-пролилгидроксилазы, уменьшая распад HIF и способствуя повышению его активности, что приводит к увеличению выработки эндогенного EPO и усилению эритропоэза. Роксадустат также снижает экспрессию гепсидина, улучшает доступность железа и повышает уровень гемоглобина [42].

Метаанализ 30 исследований с использованием ингибиторов HIF-PHD (роксадустата, дапродустата, вададустата, молидустата, дезидустата и энародустата) показал значительное повышение уровня гемоглобина по сравнению с плацебо. Уровни гепсидина, ферритина и сывороточного железа были снижены, тогда как общая железосвязывающая способность и уровень трансферрина повышались в группе ингибиторов HIF-PHD. Что касается безопасности, то риск серьезных нежелательных явлений в группе ингибиторов HIF-PHD был выше по сравнению с группой плацебо: периферические отеки, гиперкалиемия, гипертензия, тромбозы [43]. Молидустат в основном ингибирует PHD2, дапродустат — PHD2 и PHD3, роксадустат, по-видимому, неселективен и блокирует все три изоформы PHD [44]. Влияние ингибирования различных форм на эффективность и безопасность дустанов требует дальнейшего изучения.

В другой работе, в которой изучались результаты 15 исследований (3228 участников), среди всех ингибиторов HIF-PHD не роксадустат, а дезидустат продемонстрировал наибольшую вероятность повышения уровня гемоглобина. По сравнению с дарбэпоэтином только дапродустат мог значительно снизить уровень гепсидина [45].

Повышение риска развития сердечно-сосудистых и тромботических осложнений

Активация HIF и HIF-зависимых генов может выступать прокальцифицирующим фактором при минеральном дисбалансе и вызывать кальцификацию сосудов путем трансформации гладкомышечных клеток в остеобластоподобные клетки [46, 47]. Кроме того, экспрессия HIF-1 α проявляется в механизмах, регулирующих структуру и функцию сердечных клапанов, HIF-1 α способен вызывать не только физиологические, но и патофизиологические изменения в сердечных клапанах [48].

В Китае и Японии, где разрешено к применению пять ингибиторов HIF-PHD, проводилось исследование и метаанализ ингибиторов HIF-PHD у пациентов с ХБП, находящихся на диализе. Согласно результатам, наиболее эффективным средством коррекции гемоглобина является роксадустат. Высокая эффективность снижения гепсидина делает роксадустат, а также энародустат подходящими для пациентов с воспалением. Однако отмечен повышенный риск развития артериальной гипертензии и тромбоза, связанный с приемом роксадустата, вследствие чего для них предпочтительнее молидустат или препараты эритропоэтина [49]. Гипертензия также сравнительно часто встречается при приеме вададустата [50].

Исследование, показавшее противоположный результат, где использование роксадустата было сопряжено с более низким риском сердечно-цереброваскулярных осложнений у пациентов, перенесших перитонеальный диализ, в сравнении с группой, получавшей рекомбинантный эритропоэтин, не было долгосрочным [51]. Также не были длительными рандомизированные контролируемые исследования, включенные в метаанализ по изучению роксадустата при почечной анемии у пациентов на диализе, в ходе которых не было зарегистрировано более частых нежелательных лекарственных реакций, серьезных сердечно-сосудистых нарушений по сравнению с препаратами эритропоэтина [52].

По данным 20 исследований, в которых сравнивалось шесть ингибиторов HIF-PHD с препаратами рекомбинантного эритропоэтина, не было выявлено никаких существенных различий в общих побочных эффектах и серьезных нежелательных лекарственных реакций между изучаемыми препаратами. Частота сосудистых осложнений была выше при приеме роксадустата и ниже при приеме дапродустата, чем у препаратов эритропоэтина, что заслуживает внимания при принятии клинических решений [53]. Частота желудочно-кишечных расстройств была ожидаемо выше при перорально используемых энародустате и роксадустате, чем при приеме препаратов эритропоэтина.

Роксадуст одобрен к применению в Китае, Японии, странах ЕС в 2020–2021 гг., а с 2022 г. и в России для лечения анемии у пациентов с ХБП. В США FDA не разрешил использовать препарат в клинике из-за недостаточного соотношения пользы—риска, повышенного риска тромботических осложнений и сердечно-сосудистых нарушений в сравнении с препаратами эритропоэтина для лиц, зависимых от диализа [8, 54, 55]. Для подтверждения эффективности и безопасности роксадустата у пациентов с анемией, ассоциированной с ХБП, было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований III фазы [54, 56]. В ходе четырех рандомизированных открытых исследований III фазы не выявлено доказательств повышенного риска сердечно-сосудистых событий или смертности при приеме роксадустата по сравнению с препаратами эритропоэтина у пациентов с анемией с ХБП [57].

Тем не менее риск тромбозов как результата тромбоза, которая в том числе является фенотипическим проявлением мутации белка фон Гиппеля—Линдау (VHL) или HIF-2 α , относится к серьезным побочным эффектам ингибиторов HIF пролилгидроксилазы [58]. Поскольку тромбоз может быть вызван внезапным повышением вязкости крови, скорость повышения уровня гемоглобина не должна превышать 0,5 г/дл/нед, а во время лечения следует внимательно следить за признаками и симптомами подозрения на тромбоз. Многие гены, участвующие в коагуляции или активации тромбоцитов, регулируются HIF, включая гены, кодирующие факторы свертывания III, VIII и X, гликопротеин IX, ингибитор активатора плазминогена 1, рецептор тромбоксана A2, фактор фон Виллебранда и др. Выраженность экспрессии любого из этих генов, индуцируемой ингибиторами HIF-PHD в разных клетках (эндотелиоцитах, гепатоцитах, лейкоцитах и мегакариоцитах/тромбоцитах), требует дальнейшего изучения [58].

Имеются опасения в отношении усугубления поражения сетчатки, особенно диабетической ретинопатии, которая является частым осложнением у пациентов на диализе. Однако ни одно опубликованное на сегодняшний день клиническое исследование не было связано

с ухудшением ретинопатии, а результаты клинических исследований показывают, что кровоизлияния в сетчатку наблюдались так же часто в группе ингибиторов HIF-PHD, как и в группе препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

Учитывая особенности реакции легочных сосудов на оксигенацию, следует тщательно учитывать риск развития легочной гипертензии вследствие введения ингибиторов HIF-PHD. При их назначении пациентов следует тщательно опросить, чтобы убедиться, что толерантность к физической нагрузке не нарушена.

Метаболические расстройства

В ходе клинического исследования III фазы в Китае были получены результаты о таких нежелательных лекарственных реакциях, как гиперкалиемия и метаболический ацидоз, как у недиализных пациентов с ХБП, так и у пациентов, находящихся на гемодиализе и получавших роксадустат. Кроме того, клинические исследования дапродустата показали увеличение гиперкалиемии как побочного эффекта у пациентов, находящихся на гемодиализе. Является ли данная нежелательная лекарственная реакция эффектом класса ингибиторов HIF-PHD, требует дополнительных сведений [44].

Случаи гипотиреоза, о которых не сообщалось в клинических исследованиях, были зарегистрированы после применения роксадустата в реальной клинической практике, в половине случаев они появлялись в течение 50 дней от начала применения препарата. Поэтому также необходим мониторинг функции щитовидной железы во время применения роксадустата [59].

Проангиогенное действие и проонкогенный риск

В исследовании ингибитора HIF пролилгидроксилазы энародустата показано, что в клетках Hep3B он повышал уровни HIF-1 α и HIF-2 α , мРНК эритропоэтина и выработку EPO. Введение энародустата в высокой дозе повышало уровень VEGF в плазме, однако уровни мРНК VEGF в сетчатке и проницаемость сосудов сетчатки не изменялись и он не влиял на рост опухоли. Поэтому авторы пришли к выводу, что энародустат индуцирует эритропоэз, не влияя на функцию VEGF [60].

Вместе с тем нельзя отрицать, что активация HIF ингибиторами пролилгидроксилазы может способствовать пролиферации, инвазии и метастатическому потенциалу клеток, уже подвергшихся злокачественной трансформации. Важно отметить, что HIF-1, но не HIF-2 связан с активностью злокачественных генов в опухолях и активация HIF-1, по-видимому, связана с распространением метастазов при раке молочной железы, простаты, легких, костей и колоректальном раке. Пациентов с самым высоким риском заболевания почек следует обследовать и наблюдать с помощью соответствующих визуализирующих исследований, таких как МРТ, КТ и др., до и после введения HIF-PHD ингибиторов и не реже одного раза в год после введения [30].

В клиническом рандомизированном двойном слепо-плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована эффективность и безопасность ингибитора HIF-PHD дапродустата при применении 3 раза/нед у находящихся на гемодиализе пациентов, переведенных с рекомбинантного человеческого эритропоэтина [61]. Канцерогенный потенциал дапродустата оценивался в ходе двухлетних исследований на крысах Sprague-Dawley и мышях CD-1, которым вводили препарат 1 раз/день. Ни в одном из исследований не было выявлено неопла-

стических изменений, которые можно было бы считать связанными с лечением. У обоих видов животных появлялись вторичные неопухолевые эффекты, аналогичные тем, которые наблюдались в исследованиях хронической токсичности: тромбоз аорты и обострение спонтанной кардиомиопатии у грызунов, что способствовало статистически значимому снижению выживаемости у самцов. Системное действие (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени) дапродустата в высоких дозах у крыс и мышей превышает прогнозируемое максимальное клиническое воздействие на человека в ≥ 143 раза. Эти результаты позволили авторам предположить, что дапродустат и его метаболиты не представляют канцерогенного риска в терапевтических дозах для пациентов [62].

Исследование ингибитора пролилгидроксилазы молдустата показало, что он стабилизирует HIF-1 α и индуцирует экспрессию VEGF в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 в такой же или даже большей степени, чем гипоксия [63].

В любом случае стабилизация HIF, вызванная ингибиторами PHD, имеет плейотропные эффекты (влияние на ангиогенез, метаболические изменения и выживаемость клеток), что может привести к нежелательным эффектам, включая фиброз, воспаление, сердечно-сосудистый риск и стимуляцию роста опухоли. Для наблюдения этих плейотропных эффектов и подтверждения безопасности и эффективности ингибиторов PHD необходимы дополнительное изучение молекулярных механизмов ингибирования PHD и долгосрочные клинические исследования [44].

Отечественными исследователями при проведении сравнительного транскриптомного микроанализа действия ингибиторов HIF пролилгидроксилазы человека (роксадустата и оксидинолинового ингибитора под названием «нейроадапт») при кратковременной инкубации с линией нейробластомы человека было выявлено около 30 генов «быстрого отклика», которые служат мишенями HIF, более половины из них направлено на выживание клетки за счет активации гликолиза и эпигенетического перепрограммирования. Гены «быстрого отклика» относятся к различным биохимическим путям, что может также указывать на стабилизацию других ТФ, помимо HIF [7].

Таким образом, многочисленные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что стратегия стабилизации HIF для стимулирования эритропоэза у пациентов с заболеванием почек клинически эффективна. Однако определенная мультитаргетность роксадустата и других дустатов вызывает опасения по поводу их безопасности. Наиболее распространенной проблемой остается сердечно-сосудистый риск, который связан со скоростью увеличения уровня гемоглобина и его высоким уровнем, повышенный риск тромбозов. Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы могут нарушить равновесие сигнальных путей, что приведет к проангиогенному действию, дисфункции других органов, включая обострение диабетической ретинопатии, увеличению кист. Осторожность особенно необходима, когда диабетическая нефропатия является основной причиной почечной анемии. Также одной из существенных проблем, связанных с долгосрочным использованием дустатов, является воздействие на опухоль, поскольку активация HIF в гипоксических условиях помогает уже существующей опухоли выживать и продолжать рост [40, 64]. В частности, усиленная стимуляция клеток эритропоэтином через HIF

из-за ингибирования пролилгидроксилаз может в долгосрочной перспективе предрасполагать к развитию мелко-клеточного рака почек [64]. Поэтому тщательный анализ риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, кистозных заболеваний и злокачественных новообразований по-прежнему необходим до назначения ингибиторов HIF-PHD [50, 65].

Заключение

Гипоксия вызывает кратковременные и долгосрочные реакции в чувствительных к гипоксии элементах, несущих гены, через свои транскрипционные факторы HIF — гетеродимерные белки, состоящие из двух субъединиц — HIF- α и HIF- β . Стабильность HIF- α является основным фактором, определяющим регуляцию активности HIF. HIF- α имеет три близкородственных гомолога — HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Сверхэкспрессия HIF-1/2 α связана с раковыми опухолями человека и их метастазами, резистентностью к терапии. В доклинических и клинических исследованиях ингибирование активности HIF-1/2 оказывало заметное влияние на ангиогенез и рост опухоли, что определило направление поиска и разработку селективных ингибиторов HIF-1/2.

Биологическая сложность и избыточность регуляции HIF-1/2 относят терапевтические подходы, нацеленные на путь HIF-1/2, к псевдотаргетным. Необходимы дополнительные исследования, чтобы разобраться во всей сложности регулирования HIF. Включение ингибиторов HIF-1/2 в существующие схемы химиотерапии опухолей доказало свою эффективность в многочисленных доклинических исследованиях. В идеале комбинированная противоопухолевая терапия должна быть персонализирована в зависимости от типа мутаций, связанных с конкретными злокачественными клетками, и включать два препарата, которые ингибируют активность HIF-1/2 за счет синергизма молекулярных механизмов.

Индукторы HIF могут быть рекомендованы к использованию для профилактики и лечения инсульта и инфаркта миокарда с целью выработки защитного феномена на preconditionировании и применяться в этом случае непродолжительное время. Продолжительное использование ингибиторов пролилгидроксилаз в гематологии и нефрологии, например в лечении анемии при ХБП, требует максимально пристального внимания и осторожного отношения к назначению препаратов. Индукторы HIF за счет плейотропного действия и повышения транскрипции различных генов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов, могут способствовать росту клеток опухоли, развитию ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации и развитию других нежелательных реакций. В доклинических исследованиях получены разные результаты по их безопасности, в клинической практике этот аспект требует особо тщательного и длительного исследования. Оценить канцерогенность потенциальных лекарств не всегда возможно в процессе доклинических испытаний, а на выявление отсроченных нежелательных лекарственных реакций требуются годы. Поэтому используемые в настоящее время в клинической практике пероральные ингибиторы HIF-PHD для лечения почечной анемии требуют дальнейшего тщательного изучения с целью оценки системных эффектов (терапевтических и побочных) при их длительном применении.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.Е. Новиков — идея проведения исследования, проверка и редактирование текста статьи; О.С. Левченкова — поиск информации, интерпретация полученного материала, подготовка статьи, рисунка, проверка и редактирование текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):721–732. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
- Semenza GL. Pharmacologic targeting of Hypoxia-inducible factors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59(1):379–403. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021637>
- Fandrey J, Schödel J, Eckardt K, et al. Now a Nobel gas: oxygen. *Pflügers Arch*. 2019;471(11–12):1343–1358. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02334-8>
- Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. — М.: РАН, 2019. [Luk'janova L.D. Signal'nye mehanizmy gipoksii. Moscow: RAN; 2019. (In Russ.)]
- Albadari N, Deng S, Li W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(7):667–682. doi: <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>
- Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 1. — С. 16–24. [Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of pharmacological preconditioning. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):16–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn626>
- Хушпульян Д.М., Никулин С.В., Чубарь Т.А., и др. Гены «быстрого» отклика при действии ингибиторов HIF пролил-гидроксилазы // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. — 2021. — Т. 62. — № 3. — С. 213–222. [Hushpulia DM, Nikulin SV, Chubar TA, et al. Fast responding genes to HIF prolyl hydroxylase inhibitors. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2021;62(3):213–222. (In Russ.)]
- Semenza GL. Breakthrough science: hypoxia-inducible factors, oxygen sensing, and disorders of hematopoiesis. *Blood*. 2022;139(16):2441–2449. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011043>
- Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в онкологии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 21–26. [Novikov VE, Levchenkova OS. Prospects of inhibitors of adaptation to hypoxia in cancer medicine. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2015;3(14):21–26. (In Russ.)]
- Semenza GL. Mechanisms of Breast Cancer Stem Cell Specification and Self-Renewal Mediated by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Stem Cells Transl Med*. 2023;12(12):783–790. doi: <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad061>
- Infantino V, Santarsiero A, Convertini P, et al. Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5703. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115703>
- Kao TW, Bai GH, Wang TL, et al. Novel cancer treatment paradigm targeting hypoxia-induced factor in conjunction with current therapies to overcome resistance. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023;42(1):171. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02724-y>
- Chen Y, Liu L, Xia L, et al. TRPM7 silencing modulates glucose metabolic reprogramming to inhibit the growth of ovarian cancer by enhancing AMPK activation to promote HIF-1 α degradation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02252-1>
- Elzakra N, Kim Y. HIF-1 α Metabolic Pathways in Human Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1280:243–260. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-51652-9_17
- Domènech M, Hernández A, Plaia A, et al. Hypoxia: The Cornerstone of Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12608. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222212608>
- Wicks EE, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical translation. *J Clin Invest*. 2022;132(11):e159839. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI159839>
- Rani S, Roy S, Singh M, Kaithwas G. Regulation of Transactivation at C-TAD Domain of HIF-1 α by Factor-Inhibiting HIF-1 α (FIH-1): A Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2407223. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/2407223>
- Abdelhaleem EF, Kassab AE, El-Nassan HB, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new celecoxib analogs as apoptosis inducers and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2022;355(11):e2200190. doi: <https://doi.org/10.1002/ardp.202200190>
- Zhang M, Zhang Y, Ding Y, et al. Regulating the Expression of HIF-1 α or lncRNA: Potential Directions for Cancer Therapy. *Cells*. 2022;11(18):2811. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11182811>
- Zhang H, Wei S, Zhang Y, et al. Improving cellular uptake and bioavailability of periplocymarin-linoleic acid prodrug by combining PEGylated liposome. *Drug Deliv*. 2022;29(1):2491–2497. doi: <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2104406>
- Rahmanian-Devin P, Baradaran Rahimi V, Jaafari MR, et al. Noscapine, an Emerging Medication for Different Diseases: A Mechanistic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;8402517. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8402517>
- Pang Y, Yang C, Schovaneck J, et al. Anthracyclines suppress pheochromocytoma cell characteristics, including metastasis, through inhibition of the hypoxia signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(14):22313–22324. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16224>
- Li Y, Luo J, Lin MT, et al. Co-Delivery of Metformin Enhances the Antimultidrug Resistant Tumor Effect of Doxorubicin by Improving Hypoxic Tumor Microenvironment. *Mol Pharm*. 2019;16(7):2966–2979. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00199>
- Giannopoulou AI, Kanakoglou DS, Piperi C. Transcription Factors with Targeting Potential in Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3720. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073720>
- Toledo RA, Jimenez C, Armaiz-Pena G, et al. Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha (HIF2 α) Inhibitors: Targeting Genetically Driven Tumor Hypoxia. *Endocr Rev*. 2023;44(2):312–322. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac025>
- Sebestyén A, Kopper L, Dankó T, et al. Hypoxia Signaling in Cancer: From Basics to Clinical Practice. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:1609802. doi: <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609802>
- Zhang Y, Nguyen CC, Zhang NT, et al. Neurological applications of belzutifan in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol*. 2023;25(5):827–838. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac234>
- Choi WW, Boland JL, Kalola A, et al. Belzutifan (MK-6482): Biology and Clinical Development in Solid Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(2):123–129. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01354-5>

29. Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, et al. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene*. 2021;798:145796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
30. Lee SH, Golinska M, Griffiths JR. HIF-1-Independent Mechanisms Regulating Metabolic Adaptation in Hypoxic Cancer Cells. *Cells*. 2021;10(9):2371. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10092371>
31. Nagle DG, Yu-Dong Z. Natural product-derived small molecule activators of Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2673–2688. doi: <https://doi.org/10.2174/138161206777698783>
32. Sato T, Takeda N. The roles of HIF-1 α signaling in cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(2):202–208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2022.09.002>
33. Davis CK, Jain SA, Bae O, et al. Hypoxia mimetic agents for ischemic stroke. *Front Cell Dev Biol*. 2019;6:175. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00175>
34. Sergesketter AR, Cason RW, Ibrahim MM, et al. Perioperative treatment with a prolyl hydroxylase inhibitor reduces necrosis in a rat ischemic skin flap model. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(4):769e–779e. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005441>
35. Savyuk M, Krivonosov M, Mishchenko T, et al. Neuroprotective effect of HIF Prolyl Hydroxylase inhibition in an in vitro hypoxia model. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):662. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9080662>
36. Chen J, Lin X, Yao C, et al. Transplantation of Roxadustat-preconditioned bone marrow stromal cells improves neurological function recovery through enhancing grafted cell survival in ischemic stroke rats. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(10):1519–1531. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.13890>
37. Deguchi H, Ikeda M, Ide T, et al. Roxadustat Markedly Reduces Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Mice. *Circ J*. 2020;84(6):1028–1033. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1039>
38. Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Кнорринг Г.Ю. Хроническая болезнь почек: диагностика, ведение и терапия ассоциированной анемии // *Терапия*. — 2022. — Т. 8. — № 6. — С. 109–119. [Vertkin AL, Prokhorovich EA, Knorring GYu. Diagnosis, management of chronic kidney disease and therapy of anemia associated with CKD. *Therapy*. 2022;8(6):109–119. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.6.109-119>
39. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):3037. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
40. Мельник А.А. Гипоксией индуцированный фактор для лечения анемии при хронической болезни почек // *Почки*. — 2018. — Т. 7. — № 4. — С. 311–321. [Melnyk AA. Hypoxia-induced factor for the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Kidneys*. 2018;7(4):311–321. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.7.4.2018.148522>
41. Mahajan R, Samanthula G, Srivastava S, Asthana A. A critical review of Roxadustat formulations, solid state studies, and analytical methodology. *Heliyon*. 2023;9(6):e16595. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16595>
42. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(5):563–572. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>
43. Chen H, Cheng Q, Wang J, et al. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: A meta-analysis including 13,146 patients. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):999–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13385>
44. Hirota K. HIF- α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050468>
45. Yang J, Xing J, Zhu X, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors vs. erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in non-dialysis-dependent anemic patients with CKD: A network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1131516. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1131516>
46. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Абросимова Е.Е., и др. Фактор, индуцируемый гипоксией, и ингибиторы пролилгидроксилазы — новая фармакологическая мишень и класс лекарственных препаратов, стимулирующих эритропоэз и не только // *Успехи физиологических наук*. — 2022. — Т. 53. — № 3. — С. 15–44. [Kurkin DV, Bakulin DA, Abrosimova EE, et al. HIF and Prolyl Hydroxylase Inhibitors — a New Pharmacological Target and a Medicinal Drugs Class Stimulating Not Only Erythropoiesis, But More. *Physico-Uspekhi*. 2022;53(3):15–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0301179822030067>
47. Negri AL. Role of prolyl hydroxylase/HIF-1 signaling in vascular calcification. *Clin Kidney J*. 2022;16(2):205–209. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac224>
48. Georgy M, Salhiyyah K, Yacoub MH, et al. Role of hypoxia inducible factor HIF-1 α in heart valves. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2023;2023(2):e202309. doi: <https://doi.org/10.21542/gcsp.2023.9>
49. Chen J, Shou X, Xu Y, et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(6):2237–2274. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.204611>
50. Li QY, Xiong QW, Yao X, et al. Roxadustat: Do we know all the answers? *Biomol Biomed*. 2023;23(3):354–363. doi: <https://doi.org/10.17305/bb.2022.8437>
51. Cheng S, Zhou T, Yu L, et al. Comparison between the influence of roxadustat and recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and cardio-cerebrovascular complications in patients undergoing peritoneal dialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1166024. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1166024>
52. Zhou Q, Mao M, Li J, et al. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023;45(1):2195011. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2195011>
53. Chen D, Niu Y, Liu F, et al. Safety of HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in dialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1163908. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1163908>
54. Семочкин С.В. Практические аспекты применения эритропоэзстимулирующих препаратов у пациентов онкогематологического профиля // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — № 22. — С. 74–84. [Semochkin SV. Practical aspects of the use of erythropoiesis-stimulating agent in patients with hematological malignancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(22):74–84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-1>
55. Gul K, Zaman N, Azam SS. Roxadustat and its failure: A comparative dynamic study. *J Mol Graph Model*. 2023;120:108422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2023.108422>
56. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):1225. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030241>
57. Barratt J, Dellanna F, Portoles J, et al. Safety of Roxadustat Versus Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Anemia of Non-dialysis-Dependent or Incident-to-Dialysis Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther*. 2023;40(4):1546–1559. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02433-0>
58. Semenza GL. Regulation of Erythropoiesis by the Hypoxia-Inducible Factor Pathway: Effects of Genetic and Pharmacological Perturbations. *Annu Rev Med*. 2023;74:307–319. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102602>
59. Kouki Y, Okada N, Saga K, et al. Disproportionality Analysis on Hypothyroidism With Roxadustat Using the Japanese Adverse Drug Event Database. *J Clin Pharmacol*. 2023;63(10):1141–1146. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.2300>

60. Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, et al. JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- α protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol.* 2019;859:172532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172532>
61. Bailey CK, Calabiano S, Cobitz AR, et al. A randomized, 29-day, dose-ranging, efficacy and safety study of daprodustat, administered three times weekly in patients with anemia on hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):372. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1547-z>
62. Adams DF, Watkins MS, Durette L, et al. Carcinogenicity Assessment of Daprodustat (GSK1278863), a Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Toxicol Pathol.* 2020;48(2):362–378. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623319880445>
63. Kachamakova-Trojanowska N, Podkalicka P, Bogacz T, et al. HIF-1 stabilization exerts anticancer effects in breast cancer cells in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol.* 2020;175:113922. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113922>
64. Waldum H. Dysfunction of von-Hippel Lindau factor causes reduced degradation of HIF leading to renal cancer. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase enzyme inhibitors also lessen HIF destruction and could therefore increase renal cancer. *Front Pharmacol.* 2023;14:1170796. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1170796>
65. Шутов Е.В., Горелова Е.Н., Сороколетов С.М. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 22–28. [Shutov EV, Gorelova EN, Sorokoletov SM. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(3):22–28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-3-22-28>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новиков Василий Егорович, д.м.н., профессор [*Vasily E. Novikov*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28 [**address:** 28 Krupskaya str., 214019, Smolensk, Russia]; **e-mail:** novikov.farm@yandex.ru, **SPIN-код:** 1685-1028, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0953-7993>

Левченкова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент [*Olga S. Levchenkova*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** levchenkova-o@yandex.ru, **SPIN-код:** 2888-6150, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9595-6982>